

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 宮坂 信之 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☐ A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 現時点で将来の保険収載の必要性を明言することは不可能である。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適 ・ <u>条件付き適</u> ・ 否 コメント： ウシ真皮由来のアテロコラーゲンで作成した製品の過重負荷部位での ヒトにおける使用実績は世界的にもなく、動物実験でも3ヶ月を超える 成績はない。もしも過重負荷などにより変性をすれば、有効性のみなら ず安全性も問題となろう。このため、臨床試験は慎重に、かつ倫理的及 び科学的に行われる必要がある。また、本臨床試験には対比すべき対 照が設定されていないが、半月板切除術後に行われるために、半月板 切除術のみを施行した症例をヒストリカルコントロールとして用いること を考えてはどうか？さらに、副次評価項目として MRI が用いられてお り、評価担当者が実施することになっているが、実施にあたってはブラ インドで読影することを臨床研究計画書に明記すべきである。

「欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法（整理番号B045）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法
適応症等：欠損を有する半月板損傷
内容： （先進性） 重度の半月板損傷では旧来の縫合術では本来の形状に修復できない程に欠損があり、切除する以外に有効な治療法がなかったが、切除術では中長期的には変形性関節症を続発するため、このような欠損のある半月板損傷にも温存治療が望まれていた。本技術は、このような欠損のある半月板損傷患者を対象に、コラーゲン半月板補填材を用いて修復し温存することを目指す世界初の治療法である。 （概要） 現在、半月板損傷に対する有効な薬剤はなく、外科的な修復術にも限界がある。修復不能な損傷に対し切除術が行われ、一時的な疼痛緩和が得られるが、中長期的には関節に力学的負荷を増大し変形性関節症を発症する。以上のことから、新たな半月板補填材の開発が必要であると考えられる。本技術では生体適合性の高いコラーゲンを用いて、半月板と同等の強度を有するコラーゲン半月板補填材を作成し、これを補填材として用いて修復する。 対象疾患：欠損を伴う半月板損傷 手技：コラーゲン半月板補填材を用いた半月板修復術 1) 本登録前に関節鏡視下で、半月板の損傷形態を確認する。 2) 本登録されたのを確認した後、試験物を半月板の欠損に合う形に形成する。 3) 試験物を半月板欠損部に補填後、半月板を縫合する。 4) 試験物の補填後、術翌日から24週間、リハビリテーションを実施する。 （効果） 半月板欠損部に試験物を移植し縫合固定することで、試験物を足場とした修復反応が誘導され、欠損部に半月様組織が再生されることで、関節軟骨保護効果に寄与することが

期待される。	
(先進医療にかかる費用) 本治療に要する総費用は1,240,657円である。その内、先進医療にかかる費用は261,937円である。先進医療にかかる費用を患者負担として請求する。	
申請医療機関	大阪大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成27年3月12日（木） 16:00～17:30
(第27回先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

大阪大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第27回先進医療技術審査部会 資料1-2、1-3 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B045 に対する第27回先進医療技術審査部会における指摘事項 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

大阪大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

第 27 回先進医療技術審査部会

資料 1-2

平成 27 年 3 月 12 日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B045)

評価委員 主担当：伊藤

副担当：大門 副担当：田島 技術委員：戸山

先進医療の名称	欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	重度の半月板損傷では旧来の縫合術では本来の形状に修復できない程に欠損があり、切除する以外に有効な治療法がなかったが、切除術では中長期的には変形性関節症を続発するため、本技術はこのような欠損のある半月板損傷患者を対象に、半月板と同等の強度を有するコラーゲン半月板補填材を用いて修復し温存する治療法である。 本登録前に関節鏡視下で半月板の損傷形態を確認して適合性を確認する。本登録できなかった症例はそのまま通常の標準内視鏡手術治療となる。適合症例では本登録後、試験物を半月板の欠損に合う形に形成して半月板欠損部に補填後、半月板を縫合、術翌日から 24 週間リハビリテーションを実施する。試験物を足場とした修復反応が誘導され、欠損部に半月様組織が再生され、関節軟骨保護効果に寄与することを期待する。 主要評価項目は、安全性項目として有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間、有効性項目として KOOS による術前後の自覚症状評価、副次評価項目は VAS による疼痛の経時的評価、MRI 画像評価、活動性評価、関節鏡検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査。 予定試験期間は 3 年間、予定症例数は 35 例である。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) ウシ真皮由来のアテロコラーゲンで作成した半月板と同等の圧縮強度をもち、海綿構造の半月板補填剤は世界でもヒトに投与された経験がない。アテロコラーゲンは止血剤などで用いられているが、半月板のような荷重負荷がかかる部位の実績は		

なく、動物試験でも3か月を超える成績はない。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【実施体制の評価】 評価者：戸山

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

医療技術の有用性について、申請医療機関に以下の点の確認を求め、書類で提出頂きました。回答を拝見したところ、一部修正案もご提示頂き、回答には納得致します。基本的には、全て「適」と致します。

- 1) 術後リハビリプログラムの詳細を提示下さい（特に荷重時期について）
- 2) ミニ豚での実験では直径5mmの円柱状欠損を作製していますが、臨床例ではこの様な欠損は考えられません。このため、全ての欠損に本手技を適応するのは問題があるのではないのでしょうか。より適応基準を絞って、全ての半月板断裂例とするのではなく、実験例に近いタイプに限って開始してはどうでしょうか。その具合を見てから、適応拡大すべきかと思います。
- 3) 補填材が関節内で遊離した場合はどのように処置、ないし対応するのでしょうか。
- 4) 半月板再生であり、経過観察期間が28週でなく、少なくとも1年は観察すべきかと思います。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

- ・ 説明文書中、指摘した事項について所要の修正がなされたことにより、問題点は解消されている。
- ・ 補償については補償責任保険により対応することとなっている。
- ・ 患者相談の対応も整備されている。

（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適*	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	☒ 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

実施計画書について事前に確認・指摘した事項について必要な回答及び対応が概ねなされましたが、以下の点について対応してください：

- 本試験は、半月板縫合が不可能で半月板切除術が選択される患者を対象とした単群試験であり、試験治療は半月板切除術「直後」に実施されることになっています。これは、本試験の対象集団において半月板切除術（＋リハビリテーション）だけでは有効性評価項目において改善の傾向を示さないということを前提としているためであろうと思われます。半月板切除術単独での有効性は本試験内で確認することは不可能なだけに、半月板切除術の標準的なヒストリカルデータは、本試験においても一つの対照として重要な役割を果たすものと考えられます。そのような半月板切除術後のデータは、回答から「数々の論文で明らかにされている」とのことですから、「今後渉猟する」のではなく「2.1.4. 標準治療と予後」で明示してください（とくに、本試験を実施する意義をもたせるためには、上述の前提を裏付けるデータを示す必要があるかと思料します）。さらには、国外で本治療法と同様の治療法が存在するのでしたらそのデータもそこで明示してください。これらのデータは、後続の試験への go/no go の判断にも役立つはずです。

【１～１６の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	35 例		予定試験期間	承認後 3 年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） ・ 本試験と比較しうる半月板切除術（+リハビリテーション）の治療成績を提示すること。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

先進医療審査の指摘事項(伊藤構成員)に対する回答

先進医療技術名：欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法

2015年3月3日

大阪大学大学院医学系研究科

器官制御外科学(整形外科)

健康スポーツ科学講座(スポーツ医学)

中田 研

1. 移植物につき、数年以上の長期において、自家組織との適合あるいは置換状況について、推定できるデータは存在するか。

また、最終的に関節内異物として認識される可能性、及びその際の対処法についてはどうするのか。

【回答】

本品は、コラーゲンを原材料とする生体材料ですが、コラーゲンは生体適合性が高く、生体内に留置しても数週間から数ヶ月で分解、吸収が起こります。生体内にコラーゲンを分解する酵素(コラゲナーゼ)が存在し、脊椎動物ではこの酵素がコラーゲン分子のN末端から3/4の位置でらせん構造を保ったままコラーゲンを切断し、切断されたコラーゲン断片は変性温度が下がるために体温でらせんがほどけ、その後はエラスターゼ、ゼラチナーゼなどの酵素によって低分子化されます(細胞外経路)。またマクロファージなどの細胞にとりこまれ細胞内で分解される経路もあります。いずれの経路でも分解生成物は血流中に入り、その大部分は尿中に排泄されます。

本品の動物実験では、ミニブタ半月板または関節軟骨への移植では3ヶ月で完全に吸収され線維性組織に修復置換されておりました。数年以上の長期の状況についてのデータはありませんが、移植後数ヶ月の間に吸収されて自己修復組織に置換され、それ以降は、その自己修復組織がリモデリングの過程を経て変化してゆくものと推定されます。

ヒトでは、本品と同一の原材料を用いて類似した工程で製造されている既承認医療機器に形成外科・外科分野のコラーゲン使用吸収性局所止血材「インテグラン」と、歯科分野の「コーケンティッシュガイド」があります。インテグランの体内動態を以て本品の長期的な適合・置換を推定すると、インテグランの承認後使用成績調査では有害事象の発生頻度が2.5%であり、主な有害事象として発熱1.5%、局所炎症0.8%、血腫0.7%等とされています。また、「コーケンティッシュガイド」では副作用が1.3%に認められ、適用部位の発赤・疼痛・炎症、歯肉退縮・歯肉腫脹、感染・膿瘍が報告されています。

これらのことを踏まえますと、本品が数年以上の長期を経て最終的に関節内

異物として認識される可能性は非常に低いと考えられますが、完全吸収される以前に関節内で遊離した場合には、吸収されるまでの間で異物として認識される可能性はあり得ると考えます。その場合、運動時のひっかかりなどの機械的症状、または、局所炎症すなわち関節炎が考えられ、遊離した本品が小さい場合には吸収されて症状が自然軽快することもあり得ますが、遊離体としての機械的症状や炎症、疼痛症状がある場合には、指摘事項にあった遊離体となった場合と同様に、関節鏡下遊離体摘出術（関節内異物除去を含む）・炎症のある滑膜を除去する関節鏡視下滑膜切除術を施行し対処致します。

先進医療審査の指摘事項(大門構成員)に対する回答

先進医療技術名：欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法

2015 年 2 月 26 日

大阪大学大学院医学系研究科

器官制御外科学(整形外科)

健康スポーツ科学講座(スポーツ医学)

中田 研

1. 実施計画書の以下の点についてご対応下さい。(届出書、症例報告書などにおいて該当する部分も同様)
- ア) p.5「4. 適格基準」：両膝の半月板が損傷している患者さんが本試験へ参加することを希望する場合が起こり得るようでしたら、適格基準にてそのような患者さんに対処できるよう修正してください。また、これと関連して、片膝のみに試験治療を実施するの可否かも「8.5.2. 試験治療方法」で明確に記述してください。
- イ) p.9「6.2. 本登録」：ここでの研究者側の手順は、おそらく手術当日の手術室内で行われ、一方でデータセンターの手順は、それに待機・対応する形で行われることになると予想されます。この一連の手順は相応の慣れが必要であると思われます。実行可能であると理解してよいでしょうか(申請医療機関の過去の諸種の研究と同様に、この実際のオペレーションは、例えば、コールドランや双方の綿密な打ち合わせなどを通じて機能することはすでに確認済みという理解でよいでしょうか)。
- ウ) p.11「デザインの設定根拠」：薬事戦略相談の資料と比較すると、非盲検単群試験を設定しない根拠が明確に記載されていないようです(どのような治療も少なからず「侵襲を伴う」わけですので、対照治療を設けない理由としては現時点での記述では不十分だと考えます)。この点を綿密に検討しておくことは、将来の治験の際にも役立つと考えられますので、明示してください。
- エ) p.11「試験治療の方法」：試験治療は「半月板損傷に対する試験物の補填」と「その後 24 週間のリハビリテーション」とで構成されています。試験治療の安全性、とくに有効性は、おそらく両者の加法的又は相乗的な効果に左右されるものと思われます。以下の点について検討し、必要ならば対応してください。その必要がないならばその理由を回答で示してください：
- a) 先般に別の構成員から「リハビリテーションの詳細」について確認がありましたが、リハビリテーションの内容・頻度等は、被験者の状態に応

じてベストなものが実施されるとはいえ、リハビリテーションも試験治療の重要な構成要素であるだけに、標準的な内容や頻度は明記しておいた方がよいのではないのでしょうか。これを目安とすることで個々の患者さんのリハビリテーションの特徴抽出に少なからず活かせるように思われます。

- b) 試験物の補填とリハビリテーションが成功理に実施されたかを確認することは重要だと考えます。症例報告書をみますと、「半月板損傷に対する試験物の補填」の成否に関するデータは、「完遂」又は「不完遂」で収集されます。とくに、不完遂についてはその理由もデータとして収集されます。しかしながら、リハビリテーションのデータについては全く収集されることが計画されていません。リハビリテーションの内容・頻度等は、被験者の状態に応じて上記の標準的な内容や頻度との乖離(バラツキ)をもちながら、有効性に関する成績へ影響を及ぼすのではないのでしょうか。及ぼすとした場合、その影響は評価する必要はないのでしょうか。

オ) p.12「中間評価」:「必要に応じて有効性に関する中間解析を行うこととする」と記載されています。「中間解析」は、統計的術語として通常意味するところは、有効性の評価の観点に絞ると、当該試験の「有効早期中止」や「無効早期中止」といった判断に供するための試験途中の解析を指し、その中止判定基準をはじめ、中間解析の時期や内容は予め実施計画書で決めておくべきものです。この点で上記の文言はいささか場当たりのですし、中間解析の上述の意味合いともズレがあります。また、p.30の「本試験では中間解析は実施しない」の文言とも齟齬があります。おそらく申請者は、検定などは行わず「必要に応じて個々の患者さんの有効性に関するデータ及びその集計結果も参考にする」といったレベルのことを想定されていると考えられます。もしそうであれば、文言を適切に修正してください。

カ) p.13「9. 主要評価項目及び副次評価項目」: MRI 画像評価 (Mink の分類, 半月板の形態の記述), 関節鏡検査 (堀部の分類, ICRS スコア), 及び活動性評価 (Lysholm score, Tenger score) ?は、研究責任者又は分担者が単独で実施するものとし、各項目において評価者間信頼性は問題ないと理解してよいのでしょうか。その問題が危惧されるようであれば、その方策を実施計画書に盛り込んでください。KOOS 及び VAS については、おそらく患者さん自身により評価するものだとして理解していますが、他の副次評価項目とともに主語を明示してください。また、治療後の KOOS と VAS の評価は、いわゆる Patient-reported outcome として相応に意義がありますが、主観的な評価だけでなく、研究責任者や分担者の目や存在を意識してしまうと、それぞれ、高値、低値にスコアリングしてしまう可能性も危惧されます。そのような影響や妥当性を損なわせるものを排除する工夫についても実施計画書で明示してく

ださい。

- キ) p.13「9.2. 主要評価項目の設定根拠」：安全性に関する主要評価項目については言及されていますが、有効性に関するものについては言及されていないようです。設定根拠を付記してください。
- ク) p.22「11.4. 有害事象発現時の対応」：先進医療における安全性報告についても言及してください。
- ケ) p.27「16. 統計解析」：有害事象の発現確率の観点とともに、ポリウレタンを用いた同様の先行試験に基づいて症例数設計が行われています。今回の試験でどのような結果が得られた場合（例えば、先行試験と比較して有害事象が頻発せず、対立仮説が採択された場合、KOOS 変化量の 95%信頼区間が 0 を超えかつ先行研究の成績を含む場合、など）に、先行試験と同等の成績又はそれ以上と判断して、後続の治験へ go する予定であるのかも明示してください。

【回答】

ア) 本試験では、両側とも手術加療が必要な半月板損傷の患者を組み入れることは想定していません。そのことを明示するため、仮登録の除外基準に「手術加療が必要な両膝半月板損傷を有する患者」と追記させていただきました。

イ) すでに同様の関節鏡下手術の臨床研究の実施経験があり、実施者側、支援側のスタッフ（CRC, データセンター担当者）は共に上記の経験のある者があたりますため、本プロトコルを遂行する上での習熟度に関しては問題ないと考えております。

ウ) ご指摘を踏まえ、デザインの設定根拠に関して、以下の様に修正させていただきます。

「本臨床研究は、試験物に対する探索的試験の位置付けであり、試験物に明らかな安全性の問題が無いことを少数例で確認し、合わせて有効性に関する情報を出来る限り多くの項目に関して単施設で迅速に収集することが目的である。本臨床研究では、半月板縫合が不可能で、通常半月板切除術が選択される患者を対象としており、半月板を再建するという治療の主旨に沿った適切な対照を置くことが困難であること、また、半月板切除術の標準的なヒストリカルデータに関しては数々の論文で明らかにされており、今後それらのデータを渉猟する予定であることから、対照群は設定しない。」

エ)

a) 先の照会への回答も踏まえ、以下の様に追記させていただきます。

「2) リハビリテーション

試験物の補填後、28 週までの間、以下の内容に沿って、リハビリテーションを実施する。リハビリテーションの内容・頻度等は、被験者の状態に応じて、研究責任者又は研究分担者の判断で適宜修正する。

荷重：

非荷重下での筋力訓練：等尺性運動・・・術翌日より
等張性運動・・・術後2週間より

「病院長は、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」の一部改正について」別添に基づき、安全性報告を地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣に報告する。」

ケ) 本試験では、先行試験と比較して有害事象が頻発せず、対立仮説が採択された場合に先行試験と同等の成績又はそれ以上と判断する予定です。ただ、次の臨床試験の予定については企業と検討中の段階であり、本実施計画書上で今後の予定を明示することは控えさせていただきましたら幸甚です。

2. 以下の記載整備を行ってください。

- (ア) タイトル：p.1「1. 研究目的」、p.11「デザインの設定根拠」で言及されているように、「安全性の確認」と「有効性の探索」が本研究の目的であるわけですが、この目的と整合性をとるように標題を修正した方がよいのではないのでしょうか。概要の目的の「... 安全性及び有効性を探索...」, p.4の「安全性及び有効性の探索を目的として...」という文言も同様。
- (イ) 観察・検査スケジュール：リハビリテーションのスケジュールが抜けています。付与してください。また、関節鏡検査は試験治療と一体として行われ、半月板切除術などの治療も並行されることから、有害事象の評価開始時期の矢印は、「本登録前」から開始すべきでないのでしょうか。p.18「10.1. 観察・検査スケジュール」も同様。
- (ウ) p.21「有害事象の評価」：有害事象の「程度」→「重症度」?
- (エ) p.24「12.2. 被験者毎の試験治療中止基準」：「被験者より試験治療実施の申し出があった場合」→「被験者より試験治療中止の申し出があった場合」?
- (オ) p.24「12.2. 被験者毎の試験治療中止基準」：6) は中止基準ではなく、中断基準です。それを包括するような標題にするか、別個の項を設けるなどして整理してください。
- (カ) p.24「13.2. 実施計画書からの逸脱又は変更」：「本実施計画書から逸脱した場合は... すべてこれを記録する」：記録先を明示してください。また、本項は、その記載内容に鑑みるに、「実施計画書からの逸脱」については言及されていますが、「実施計画書からの変更」については言及されていません。一方で「実施計画書そのものの変更」について言及されています。おそらく「実施計画書からの(試験治療などの計画の)変更」と「実施計画書の変更」とが混同されているものと思われます。実施計画書からの逸脱や変更の定義を与えながら、本項を整理してください。
- (キ) p.25「14.1.1. 臨床研究の終了の定義」：「目標症例の登録」→「目標症例数の登録」?
- (ク) p.25「14.2.1. 臨床研究全体の中断・中止基準」：「中止又すべきである」→「中止すべきである」?, 「中止すべきである」「又は継続が不可能である」→同じことではないのでしょうか。

(ケ)p.30「18.2. 効果安全性評価委員会による勧告」：「連続する…」の意味がわかりにくいです。「本」or 削除?

(コ)p.30「17.1. モニタリング」,「25. 臨床研究実施体制」：モニタリングの標準業務手順書を見ますと，モニタリング責任者も当該試験のモニタリング業務の一旦（監督・指導）を担うとしていますが，肝心のモニタリング責任者の名前が体制から抜け落ちています．加えてください．

【回答】

ご指摘を基に、記載整備をいたしました。

先進医療審査の指摘事項(田島構成員1)に対する回答

先進医療技術名：欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法

2015年2月20日

大阪大学大学院医学系研究科

器官制御外科学(整形外科)

健康スポーツ科学講座(スポーツ医学)

中田 研

1. スケジュール表の局所所見欄及び全身所見欄について、28週後の○が抜けていませんか？

【回答】

ご指摘の通り、同意説明文書のスケジュール表において、28週後の局所所見欄及び全身所見欄の○が抜けておりましたので、修正いたしました。

2. 資金源について、奨学寄付金など自己調達した資金とされていますが、直接または間接的に株式会社高研が奨学寄付金等を提供してはいませんか？

【回答】

株式会社高研から奨学寄付金等の提供は受けておりません。

3. 補償制度の内容を示す別紙を提出して下さい。

【回答】

別紙の添付をもって回答とさせていただきます。

4. 担当医師への時間内連絡先電話番号と時間外緊急連絡先電話番号が同じですが、間違いはありませんか？

【回答】

同じ電話番号で間違いありません。

5. 医事課医療相談窓口にも内線番号があるのではありませんか？

【回答】

病院の代表番号から連絡いただく形をとっております。

先進医療審査の指摘事項(田島構成員2)に対する回答

先進医療技術名：欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法

2015年2月24日

大阪大学大学院医学系研究科

器官制御外科学(整形外科)

健康スポーツ科学講座(スポーツ医学)

中田 研

1. 18. の補償内容については、説明文書に、別紙として追加送付して頂いた「臨床研究における健康補償の概要」を添付して下さい。

【回答】

患者さんへ同意説明を行う際には、説明文書と別紙「臨床研究における健康補償の概要」を併せてお渡しし、説明いたします。当院では説明文書と「臨床研究における健康補償の概要」を別冊子としてお渡ししておりますので、この運用方法で実施させていただきたいと考えております。

2. 21. について、「担当医師への連絡」を「担当医師等への連絡」として下さい。また、医師、相談窓口、コーディネーターの各連絡先表記がまちまちになっていて誤解を招きかねないため、統一した表記に改めて下さい（病院のホームページを見ると、医事課医療相談窓口も平日8：30～17：15が稼働時間となっています。また、担当医師の連絡先を二つに分けていながら番号が同じでは分かりにくいので、時間内と時間外が同じであることを付記する形の方が良いと思います。）。

【回答】

ご指摘に従い、「21. 担当医師等への連絡」の記載を修正いたしました。

先進医療審査の指摘事項(戸山技術委員)に対する回答

先進医療技術名：欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法

2015年2月20日

大阪大学大学院医学系研究科

器官制御外科学(整形外科)

健康スポーツ科学講座(スポーツ医学)

中田 研

1. 術後リハビリプログラムの詳細につき提示されたい(特に荷重時期について)

【回答】

本先進医療は既存の縫合術に加えてコラーゲン半月板を移植するものであり、術後リハビリについては既存の縫合術単独の場合と同等の進行でございます。

以下に標準的なリハビリプログラムを提示します。

荷重：完全免荷 術後—術後2週まで

部分荷重 術後2週—3週まで 足底接地のみ

術後3週—4週まで 体重の1/3 荷重

術後4週—5週まで 体重の1/2 荷重

術後5週—6週まで 体重の2/3 荷重

全荷重 術後6週から

通常、縦断裂では2週間の免荷の後、部分荷重を経て4週間で全荷重を許可し、横断裂やフラップ断裂では、その程度に応じて、3-6週間免荷させ、5-8週間で全荷重を許可します。可動域訓練は術後2週間外固定の後に開始します。非荷重下での筋力訓練は等尺性運動が術翌日より、等張性運動が術後2週間より開始となり、筋力回復に応じて、おおよそ3ヶ月後よりジョギングが開始となります。

2. ミニ豚での実験では直径5mmの円柱状欠損を作製しているが、臨床例ではこの様な欠損は考えられない。このため、全ての欠損に本手技を適応するのには問題があるのではないかと。より適応基準を絞って、全ての半月板断裂例とするのではなく、実験例に近いタイプに限って開始し、その具合を見てから適応拡大するのがよいのではないかと。

動物モデルでは免荷・外固定ができず、また、ミニ豚の関節の解剖学的サイズの限界から、臨床上見られるような欠損を作成し、本品を応用した動物試験

を実施することは技術的な限界がありました。よって、技術的に安定して実施できる範囲を検討したうえで、今回提示した条件での非臨床試験を実施いたしました次第です。試験結果からは、一定以上の大きさの半月板欠損が本試験物によって補填、再生される結果が得られており、本結果からヒトの半月板欠損への効果を推定することは可能と考えておりますが、ご指摘通り、人の臨床例では想定しにくい欠損形状となっております。よって、ご指摘の点を踏まえ、ミニ豚での欠損形状並びに試験成績と、臨床における半月板欠損の形状が多岐にわたることも鑑みまして、本登録適格基準を「関節鏡検査にて、半月板縫合術のみでは治療不能な半月板部分を切除した後、10mm²以上の半月板欠損を有する患者（ただし、広範な欠損で、本試験物の残存半月板への縫着部位が、本試験物の全周の50%未満になると想定されるものを除く）」とさせていただきます。

3. 補填材が関節内で遊離した場合はどのように処置、ないし対応するのか。

【回答】

補填材が関節内に遊離体となった場合、屈伸時のひっかかり症状や関節炎が予想されます。画像検査等の結果も合わせて検討し、遊離体の症状と考えられる場合には、関節鏡下遊離体摘出術を施行することで対処いたします。

4. 半月板再生であり、経過観察期間が28週でなく、少なくとも1年は観察すべきではないか。

【回答】

コラーゲン半月板補填材は徐々に吸収・分解される生体材料であり、ミニブタの試験においても術後3カ月においてコラーゲン半月板補填材の吸収が病理組織学的に認められております。ミニブタにおける術後3カ月の所見から、術後6カ月以内にコラーゲン半月板補填材は完全に吸収されるものと推測されます。

このような観点から、28週の経過を見ることで安全性の確認及び有効性の推察は可能であると考えます。

なお、24週でMRI及び関節鏡検査を施行しますが、その後も臨床症状や画像検査でのフォローアップに努める方針でございます。

先進医療審査の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填剤を用いた治療法

2015年3月27日

大阪大学大学院医学系研究科

器官制御外科学(整形外科)

健康スポーツ科学講座(スポーツ医学)

中田 研

1. 本試験の一次エンドポイントは K00S 自己評価指標の手術前後の比較であるが、本試験を施行しなかった場合の代替治療と思われる単純半月板切除術（＋リハビリテーション）の一般的な治療成績を試験計画書等に提示し、その上で本試験の目標となる改善率等の成績を並列的に示されたい。

【回答】

半月板切除術（＋リハビリテーション）の術前、術後8週間及び術後6カ月における K00S の成績が報告されています。(S. Herlin et al. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc (2007) 15:393–401)

各時点での K00S の成績を表1に示しました。

表1：半月板切除術（＋リハビリテーション）の K00S の成績

	術前	術後8週間	術後6カ月
Pain	56 (44–67)	89 (72–94)	89 (75–97)
Symptom	64 (50–75)	86 (75–93)	89 (79–96)
ADL	68 (54–81)	93 (85–97)	84 (81–100)
Sport/Rec	20 (5–40)	70 (35–85)	70 (30–90)
QOL	31 (25–50)	63 (50–75)	69 (44–88)

上記の内容を実施計画書“2.1.4. 標準治療と予後”に追記いたしました。

なお、本試験物を用いることによって得られると予想される成績は、術後短期間（1年以内）においては標準治療と比べて有意な改善が見られるとは考えておらず、長期成績において有意な改善が得られることを期待しております。

2. 実際に試験で使用する K00S 日本語翻訳版を試験計画書に添付されたい。

【回答】

実施計画書別添の K00S 日本語翻訳版の添付をもって回答いたします。

3. 本試験で提出された概要図は、治療後慢性期の図および写真が完全治癒した状態を提示しており、もし実際にここまで改善がうまくいかない例もある可能性があれば患者に完全治癒の誤解を与えかねない。よってもし患者同意説明の際に同様の概要図を使用するならば、これがブタ実験から得た実際の治療の写真（図）なのか、本試験以外のヒトの一般的写真（図）なのか等、写真あるいは図の性質を概要図に併記されたい。

【回答】

概要図に用いた写真ですが、左はヒトの一般的な欠損を有する半月板損傷の写真、右はヒトの正常半月の写真でございます。本先進医療技術のイメージとして用いた写真ですので、誤解を招かぬよう右のヒト正常半月の写真がイメージ図である旨を追記いたしました。

今回提出いたしました概要図は、患者同意説明時に使用するものではなく、今後使用する予定もございません。

なお、患者同意説明の際には、必ずしも完全治癒にいたらない可能性も含めて、誤解のないよう説明いたします。

先進医療審査の指摘事項（更問）に対する回答

先進医療技術名：欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填剤を用いた治療法

2015 年 4 月 8 日

大阪大学大学院医学系研究科

器官制御外科学(整形外科)

健康スポーツ科学講座（スポーツ医学）

中田 研

先般の指摘事項 1 に対する回答として、「半月板切除術（＋リハビリテーション）の K00S の成績」が示されている。その成績を見る限り、「半月板切除術（＋リハビリテーション）」単独でも K00S は改善傾向を示しているように見受けられる。また、これを受けて「本試験物を用いることによって得られると予想される成績は、術後短期間（1 年以内）においては標準治療と比べて有意な改善が見られるとは考えておらず、長期成績において有意な改善が得られることを期待しております」と回答された。

「手術後 1 年及び 2 年の時点で受診、電話確認、あるいは郵送によって症状の確認... 臨床研究終了後の定期的外来診療で得られた追跡調査のデータは、解析には含めない」との実施計画書 p. 32 の記載では、肝心の「長期成績において有意な改善が得られることを期待」に関する統計的な最終評価が明示的に行われないうままとなってしまう。今回の回答（とくに「長期成績において有意な改善が得られることを期待」）からすると、本試験の主たる目的は安全性の評価ではあるものの、次のステップに進むべきか否かの判断のために、K00S スコアでゼロを帰無仮説とした検定で統計的に有意な結果が獲得されたとしても、より長期のフォローデータを副次評価項目として明示的にとり、解析すべきではないか。

【回答】

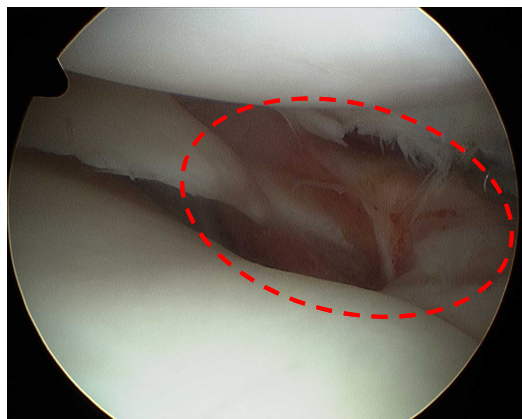
ご指摘の通り、「半月板切除術（＋リハビリテーション）」のみであっても短期的には K00S の改善がみられることは知られておりますが、半月板切除術を受けると再生は難しく、術後長期間が経つと膝関節の二次性関節症性変形が生じることが報告されております。本試験物に関する真のエンドポイントは、術後長期間における二次性関節症性変化の予防であり、ご指摘の通り、本来であれば真のエンドポイントを評価することが理想と考えます。しかし、過去の研究^{*1}を参照しますと、真のエンドポイントを評価するためには、3～5 年の中期で

も評価困難であり、10 年程度の評価期間が必要となります。体制の維持、資金的な観点を踏まえましても、例え副次評価項目であっても、10 年の試験を組むことは残念ながら現実的に困難です。また、近年の医療機器審査の現状や対面助言での相談内容を鑑みて本品の開発戦略を検討いたしますと、K00S における既存治療との短～中期での非劣性を、今後予定されている検証試験を含めて明示できれば、製造販売承認申請には至れる可能性が高いと考えられます。ただ、ご指摘いただいた評価に関しても、本製品の開発上重要なものとなることも間違いございません。以上の点を検討いたしまして、探索的試験としての本試験での評価期間、評価項目について、先だっの先進医療技術審査部会でのご指摘も踏まえ、52 週までを解析対象の観察期間とし、その後のデータについては本試験終了後のフォローアップ試験として別途集積することを検討させていただきたく存じます。

*1 Long-Term Outcome After Arthroscopic Meniscal Repair Versus Arthroscopic Partial Meniscectomy for Traumatic Meniscal Tears. Thomas Stein, Andreas Peter Mehling, Frederic Welsch, Rüdige von Eisenhart-Rothe and Alwin Jäger. Am J Sports Med 2010 38: 1542 originally published online June 15, 2010

医療技術の概要図

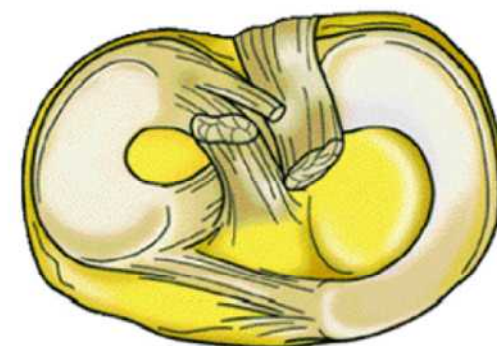
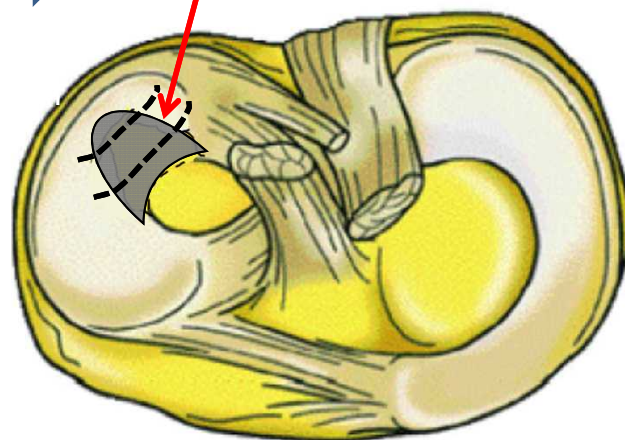
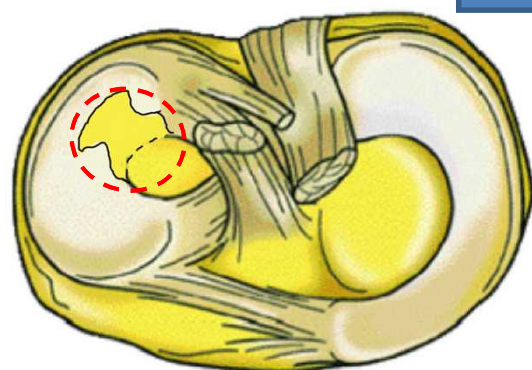
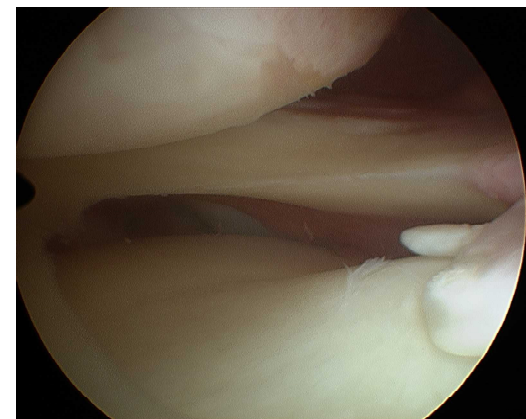
欠損を有する半月板損傷



コラーゲン半月板補填剤

適切な形状に
カットし、補填

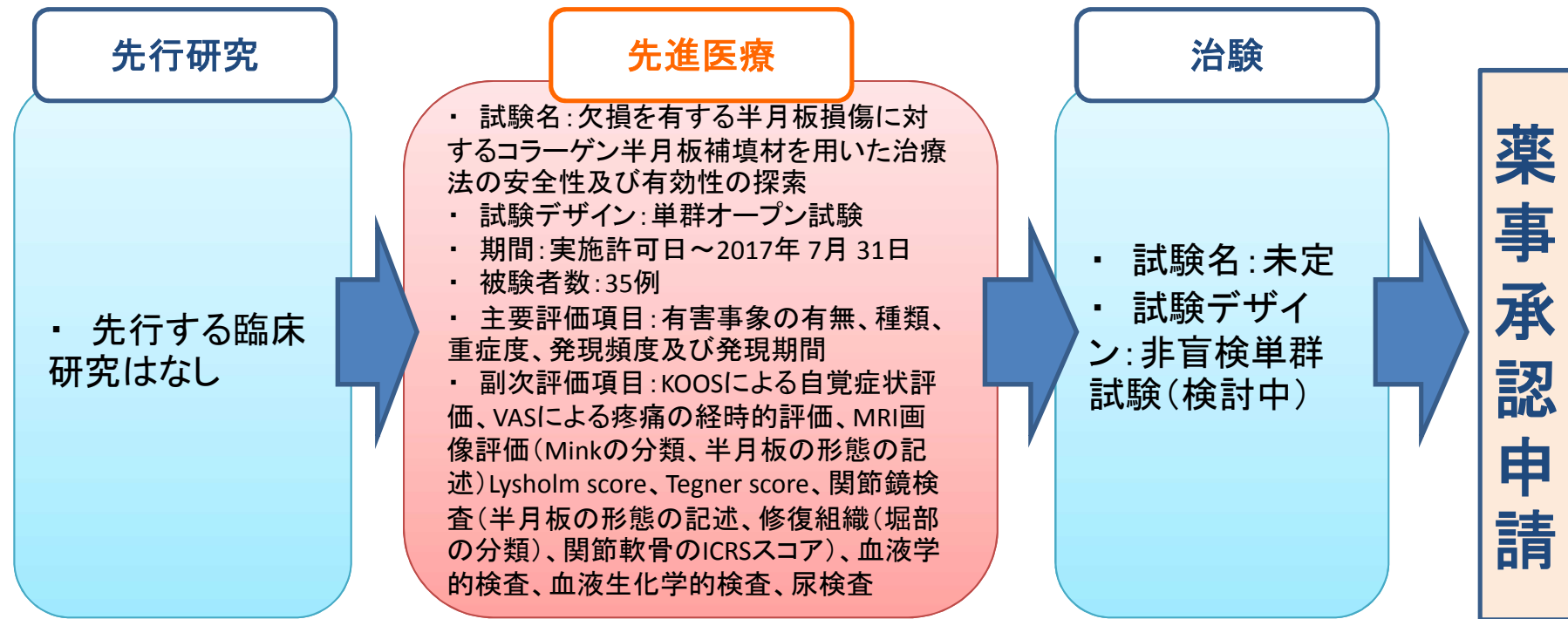
修復された半月板
(イメージ図)



薬事承認申請までのロードマップ(治験)

試験機器 : コラーゲン半月板補填剤

先進医療での適応疾患 : 欠損を伴う半月板損傷



当該先進医療における

選択基準: 半月板縫合術だけでは治癒しえない欠損のある半月板損傷、年齢が16歳以上、60歳未満、

除外基準: KL分類Grade III～IVの変形性膝関節症、等

予想される有害事象: 移植部位の炎症・感染、組織癒着及び関節拘縮、筋萎縮、局所の出血、全身アレルギー症状、腓骨神経麻痺、関節軟骨損傷、術後関節血腫、術後関節水腫、血栓症

欧米での現状

薬事承認: 米国(有・無) 欧州(有・無)

ガイドライン記載: (有・無)

進行中の臨床試験(有・無)

【別添１】「欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた
治療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

１．申請医療機関

- ・大阪大学医学部附属病院

２．協力医療機関

- ・なし

３．予定協力医療機関

- ・なし

【別添２】「欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

欠損を有する半月板損傷

効能・効果：

半月板損傷における半月板欠損部分を補填する。

【概念・定義・病因・病態】

半月板は、ひざ関節内の線維軟骨組織であり、荷重分散、衝撃吸収、関節の滑動や安定化など、多くの機能があり、それらの機能は多くをⅠ型コラーゲンやプロテオグリカンなどの細胞外マトリックスが担っている。半月板は、膝関節に過大な外力が加わったり、加齢による繰り返すストレスなどにより損傷されることが多く、膝関節の疼痛や運動時のひっかかり、ロッキングなどの症状を引き起こし、日常生活動作やスポーツ活動の障害となる。さらに、半月板機能不全膝では経過により関節軟骨損傷を来とし、変形性関節炎を続発することが知られている。

ヒト成人の半月板の血行は、内側又は外側膝動脈から滑膜包を経て半月板実質の外周辺25～35%程度に供給されているが、残り約70%の遊離縁は血管がなく、無血行部分の半月は関節内の滑液より還流、浸透により栄養を受ける。外側半月では、膝窩筋裂隙で半月実質は関節滑膜と連続していないため、この付近の部位では特に血行は乏しい。限られた特異な血行分布のため、遊離縁に近い部位や膝窩筋腱裂隙付近での無血管野での損傷では修復が非常に困難であり、臨床上大きな問題となる。

半月板損傷にはさまざまな形態があり、典型的には、縦断裂、横断裂、フラップ状断裂、水平断裂、円盤状半月板断裂、多断裂、変形断裂などがあり、さらにこれらの複合的な断裂がある。

【疫学】

半月板損傷は、将来的には関節に力学的負荷を増大し変形性関節症を発症する。変形性関節症は高齢化社会における運動器障害の最大の病因であり、本邦2000万人、全世界で2億人の罹患数と言われ、特に膝関節罹患患者が最も多い。

また、本邦で年間約9000例の半月板関節鏡手術の報告がある。

【標準治療と予後】

損傷を受けた半月板は自然治癒する場合もあるが、保存療法に抵抗性で症状の持続または増悪する例では手術的治療を要する。手術療法は、辺縁部の血行のある部位での比較的単純な損傷では半月板機能の温存を目指した半月板縫合術が行われ治癒することが報告されているが、治癒の見込みのない無血管野といわれる遊離縁に損傷がある場合には半月切除術が広く行われている。ひとたび、切除術を受けると再生は難しく、さらに、半月板切除後に膝関節の二次性関節症性変形が生じることが報告されており、半月板は

膝関節軟骨の変性予防に非常に重要な組織である。

半月板切除術及び術後リハビリテーションによる、術後短期間のKOOSの成績が報告されている。その成績を表1に示す。

表1：半月板切除術（＋リハビリテーション）のKOOSの成績

	術前	術後8週間	術後6カ月
Pain	56 (44–67)	89 (72–94)	89 (75–97)
Symptom	64 (50–75)	86 (75–93)	89 (79–96)
ADL	68 (54–81)	93 (85–97)	84 (81–100)
Sport/Rec	20 (5–40)	70 (35–85)	70 (30–90)
QOL	31 (25–50)	63 (50–75)	69 (44–88)

【併存疾患及び合併症】

半月板は、前十字靱帯と同時に損傷する場合と、前十字靱帯の機能不全がある不安定な状態で運動をすることによって二次的に損傷する場合がある。前十字靱帯損傷に半月板損傷が合併する割合は 39～65%と報告されている。

【対象疾患の設定根拠】

現在、半月板損傷に対する有効な薬剤はなく、外科的な修復術にも限界がある。修復不能な損傷に対し切除術が行われ、一時的な疼痛緩和が得られるが、中長期的には関節に力学的負荷を増大し変形性関節症を発症する。

以上のことから、新たな半月板補填材の開発が必要であると考え、生体適合性の高いコラーゲンを用いて、半月板と同等の強度を有するコラーゲン半月板補填材を作成し、補填材として修復すべく、欠損のある半月板損傷を対象疾患とした。

【試験物の概要】

試験物であるコラーゲン半月板補填材は、ウシ真皮由来のコラーゲンで作製したコラーゲンスポンジを、エチレングリコールジグリシジルエーテルで架橋した円盤形の補填材であり、グリシンを中和剤として使用している。

コラーゲンは、オーストラリア（非 BSE 国）産のウシの真皮を酵素（ペプシン）処理によりテロペプチドを除去し、精製したものであり、生体適合性が高く、連通性を持つポアが一様に分布する構造を有しており、軟骨（半月板）と同等の圧縮強度を示す。細胞培養の足場や医療機器等の分野で 20 年以上の使用実績がある。試験物の 3 つの原材料は、既に承認されている医療機器の成分又は製造時の原料として用いられている。

【これまでの非臨床試験、臨床研究及び臨床試験の結果の要約】

1) 有効性に関する非臨床試験

ミニブタを用いたコラーゲン半月板補填材の欠損半月板の補填試験

(1) 方法

9 匹（後肢：18 膝関節）のミニブタの内側半月板前節に直径 5mm の円柱状欠損を作成し、コラーゲン半月板補填材群、ネガティブコントロール群（欠損のまま）、フィブリンクロット補填群（ポジティブコントロール）の 3 群（6 例/1 群）を設けた。術後 3 カ月後に、肉眼的及び病理組織学的に評価を行った。

(2) 結論

コラーゲン半月板補填材群は、ブタ半月板欠損モデルにおいて欠損群およびフィブリンクロット群に比較して、組織誘導および周囲組織の維持に関して有効であった。また、感染、組織癒着および関節炎などの有害事象は認められなかった。

2) 安全性に関する非臨床試験

(1) コラーゲン半月板補填材の抽出率確認試験（GLP）

コラーゲン半月板補填材の抽出率確認試験を、4 種類の有機溶媒（メタノール、アセトン、2-プロパノール/シクロヘキサン混液(1:1)、ヘキサン）を用いて行った結果、それぞれの溶媒による抽出率は 0.02%から 0.09%の範囲であり、“抽出物は得られない”と判断された*。

*：医療機器の重量が 0.5g 以上の場合は、抽出率が 0.5%未満、医療機器の重量が 0.5g 未満の場合は抽出率が 1%未満。

(2) V79 細胞を用いる細胞毒性試験（GLP）

チャイニーズハムスター肺由来の V79 細胞を用いた培地抽出法によるコロニー形成試験により、コラーゲン半月板補填材の細胞毒性作用を検討した。

20%以下の濃度においてコロニー形成の阻害は認められなかった。50%以上で濃度依存的にコロニーが小さかったが、コロニー形成率の低下は認めなかった。試験物に細胞毒性はないと判定された。

(3) ミニブタを用いたコラーゲン半月板補填材の欠損半月板の補填試験における感作性および刺激性評価

ミニブタを用いたコラーゲン半月板補填材の欠損半月板の補填試験において、コラーゲン半月板補填材を補填した半月板、及び周辺組織に、著しい炎症などは認められず、感作性はないと判断された。また、コラーゲン半月板補填材を補填した半月板及びその周辺組織において、異物反応とみられる炎症がみられたが、刺激性の程度は軽いものであり、刺激性はないと判断された。

(4) マウス皮下埋入刺激性試験（non-GLP）

コラーゲン半月板補填材（ $\phi 5 \times 3\text{mm}$ ）を生理食塩水で浸し、2 匹のマウス（雌、Balb/c 系）の背部皮下に埋入した（左右 2 カ所/1 匹）。1 カ月後に肉眼所見及び病理組織学的に評価した。

埋入 25 日後の肉眼所見で、試験物の皮下埋入による炎症反応は認められなかった。

試験物は、被膜に覆われ、その内部は細胞浸潤、血管新生が認められた。

3) 原材料の安全性

本試験物は、原材料としてアテロコラーゲン、エチレングリコールジグリシジルエーテル及びグリシンが用いられている。

主原料のアテロコラーゲンは、患部に注入（埋入）される「コーケンアテロコラーゲンインプラント（シリンジタイプ）」（軟組織注入剤）の主原料として用いられている。コーケンアテロコラーゲンインプラントの使用成績調査終了時において、総症例 1,192 例中、24 例（2.0%）に有害事象が認められている。

また、アテロコラーゲン、エチレングリコールジグリシジルエーテル及びグリシンは、(株)高研が承認取得している医療機器「インテグラン」の原材料として用いられている。インテグランは平成 7 年 4 月 25 日に承認され、今日まで長く臨床の場で使用されている。インテグランの承認後 8 年間の使用成績調査で有害事象集計の対象となった 660 例中、有害事象は 15 例（2.5%）に認められた。主な有害事象は発熱 9 件（2.5%）、局所炎症 5 件（1.5%）、血腫 4 件（0.7%）等であった。安全性に問題となる作用は報告されていない。

【別添 3】「欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

対象疾患：半月板損傷

半月板損傷は MRI 等の非侵襲的検査で診断可能だが、その損傷形態が欠損を持ち本臨床研究の対象となるかどうかについては侵襲的な関節鏡検査を実施することでしか鑑別できない。しかし、関節鏡をスクリーニング検査と試験治療とで頻回に実施することは、患者の負担となり、許容されない。従って、本臨床研究では、MRI 等の診断による仮登録と、関節鏡検査による本登録の二段階登録とし、試験治療はスクリーニング検査での関節鏡検査と一体で実施することとした。

被験者仮登録時の適格基準

被験者登録時に以下の選択基準の全ての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも抵触しない被験者を仮登録する。

仮登録の選択基準

- 1) MRI 画像診断によって、半月板損傷と診断された患者
- 2) 薬物治療によって疼痛コントロールができない患者
- 3) 同意取得時の年齢が 15 歳以上、60 歳未満の患者
- 4) 患者本人（15 歳以上 20 歳未満の患者の場合は、親権者などの代諾者と患者本人の両者）の文書による同意が得られている患者

仮登録の除外基準

- 1) 手術加療が必要な両膝半月板損傷を有する患者
- 2) KL 分類（Kellgren-Lawrence grading system）にて Grade III～IV の変形性膝関節症を有する患者
- 3) 発疹、蕁麻疹等のアトピー性又はアレルギー症状を起こしやすい体質の患者
- 4) 感染症のある患者（HIV、HBV、HCV、HTLV のいずれかが陽性の患者）
- 5) 活動性の悪性腫瘍を有する患者
- 6) 妊娠中もしくは妊娠している可能性がある患者又は授乳中の患者、及び本臨床研究中に妊娠を希望する患者
- 7) 精神疾患により臨床研究の意義を正しく理解し、遵守事項を守ることができないと研究責任者が判断した患者
- 8) その他、研究責任者又は研究分担者が本臨床研究への参加を不適当と判断した患者

被験者本登録時の適格基準

仮登録された被験者のうち、以下の選択基準の全ての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも抵触しない被験者を適格とし、本登録する。

本登録の選択基準

- 1) 本臨床研究に仮登録されている被験者
- 2) 関節鏡検査にて、半月板縫合術のみでは治療不能な半月板部分を切除した後、 10mm^2 以上の半月板欠損を有する患者（欠損の形態、部位は問わない）

本登録の除外基準

本登録について、除外基準は設定しない。

【別添4】「欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目

（安全性に関する主要評価項目）

本臨床研究における有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間とする。

（有効性に関する主要評価項目）

Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score（KOOS）（別添1）による半月板欠損補填前後の自覚症状評価

自覚症状について、KOOSを用いて、前観察および術後24、28週、52週の結果を比較して評価する。記録法に関しては、研究協力者（コーディネーター）から事前に記入方法について説明を行ったのち、原則患者が一人の時に記録を行う。

副次評価項目

1) 有効性に関する副次評価項目

(1) Visual Analogue Scale（VAS）による疼痛の経時的評価

前観察および術後8、16、24、28、52週に、VAS（100分率）を用いて患肢の疼痛を経時的に評価する。記録法に関しては、研究協力者（コーディネーター）から事前に記入方法について説明を行ったのち、原則患者が一人の時に、独立記入方式で記録を行う。



図1：VASの疼痛評価

「0」を「痛みはない」状態、「100」を「これ以上の痛みはないくらい痛い（これまで経験した一番強い痛み）」状態として、現在の痛みが10cmの直線上のどの位置にあるかを示す。

(2) MRI画像評価

半月板修復の程度について、前観察および術後24週にMRIを用いて、以下の項目を評価する。評価は、研究分担者の内、評価担当者が実施する。

① Minkの分類（表2）

表2に示す分類に従って、半月板修復の程度を評価する。

表 2 : MRI-Mink の分類

Grade	評価	解説
0	正常	正常半月板は無信号で均一の低信号を示す
1	変性	半月板内に点状の異常高信号のみられるもの(異常高信号が関節面まで達していない)
2		半月板内に線状の異常高信号のみられるもの(異常高信号が関節面まで達していない)
3A	断裂	半月板内に線状の異常高信号がみられ関節面まで達しているもの
3B		半月板内に種々の形の信号がみられ関節面まで達している

② 半月板の形態の記述

MRI 画像上で半月板損傷の有無を判定する。半月板損傷がある場合には、損傷の形態を以下の 8 つから記述する。

- i. 縦断裂
- ii. バケツ柄断裂
- iii. 横断裂
- iv. フラップ状断裂
- v. 水平断裂
- vi. 円盤状半月板断裂
- vii. 多断裂
- viii. i.～vii の組み合わせ（複合断裂）

(3) 活動性評価（Lysholm score、Tegner score）

患者の活動性評価について、Lysholm score（表3）、及びTegner score（表4）を用いて、前観察および術後24、28、52週の成績を比較して評価する。評価は、研究分担者の内、評価担当者が実施する。

表3 : Lysholm score

跛行（足の引きずり） （5ポイント）	なし：5 わずか又は時々：3 重度でいつも：0	歩行不安定性 （30ポイント）	・問題なく歩ける： 30 ・スポーツやその他激しい運動の時にまれに膝が崩れる： 25 ・スポーツやその他激しい運動の時にしばしば膝が崩れる： 15 ・日常生活で時に不安定： 10 ・日常生活でしばしば不安定： 5 ・歩行の時にいつも不安定： 0

支持能力 (5 ポイント)	荷重完全可能：5 杖又は松葉杖が必要：3 荷重負荷不可能：0	腫脹 (10ポイント)	・なし： 10 ・膝崩れに伴って： 7 ・激しい運動によって： 5 ・日常の運動で： 2 ・常に： 0
階段昇降 (5 ポイント)	問題なし：5 若干問題あり：3 一歩一歩のみ昇降可能：2 不可能：0	疼痛 (30 ポイント)	・なし： 30 ・激しい運動の時にたまにわずかにあり： 25 ・膝崩れの時にあり： 20 ・激しい運動の時にあり： 15 ・2km 以上の歩行中もしくは歩行後にあり： 10 ・2km 未満の歩行中もしくは歩行後にあり： 5 ・常にあり： 0
膝の屈伸 (5ポイント)	問題なし：5 若干問題あり：3 90度まで 2 不可能:0	大腿部の委縮 (5 ポイント)	・なし： 5 ・1-2 cm の委縮： 3 ・2 cm以上の委縮： 0
		計 (100点)	

表4：Tegner score

レベル 10	競技スポーツ- サッカー、アメリカンフットボール、ラグビー (国家代表級)
レベル 9	競技スポーツ- サッカー、アメリカンフットボール、ラグビー (地方代表級)、アイスホッケー、レスリング、体操、バスケットボール
レベル 8	競技スポーツ- ラケット競技 (ラケットボール、スカッシュ、バドミントン)、陸上競技 (幅跳び等)、スキー (ダウンヒル)
レベル 7	競技スポーツ- テニス、長距離走、モータースポーツ、ハンドボール レクリエーション- サッカー、アメリカンフットボール、ラグビー、アイスホッケー、バスケットボール、ラケットボール、スカッシュ、陸上競技
レベル 6	レクリエーション- テニス、バドミントン、ハンドボール、ラケットボール、スキー (ダウンヒル)、週に5度以上のジョギング
レベル 5	労働- 重労働 (建設現場等) 競技スポーツ- 自転車、スキー (クロスカントリー) レクリエーション- 平坦でない場所での最低週2回以上のジョギング
レベル 4	労働- 中労働 (トラック運転手など)

レベル 3	労働- 軽労働 (子守など)
レベル 2	労働-上記以外の軽労働 平坦でない土地の歩行は可能だが、遠方へハイキングに出かけるのは不可能
レベル 1	労働- デスクワーク(事務員等)
レベル 0	膝の問題で病気休暇もしくは障害年金を受給中

*膝への追加手術の有無の問いあり

(4) 関節鏡検査

前観察（半月板補填直前）および術後24週に関節鏡検査にて、以下の項目を評価する。評価は、研究分担者の内、評価担当者が実施する。

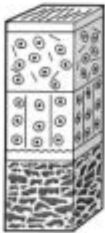
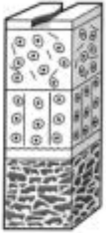
① 半月板の形態の記述、修復組織（堀部の分類：表 5）

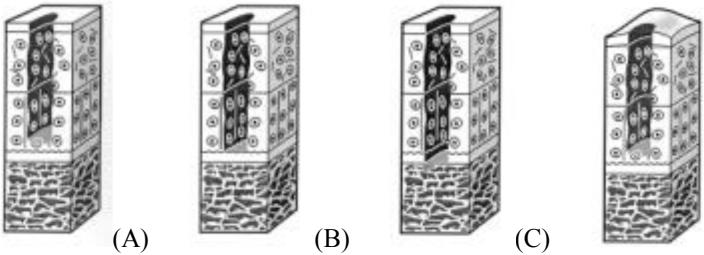
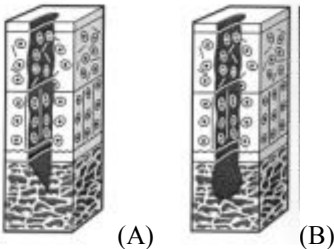
表 5：堀部の分類

	評価又は Grade	
修復部位	Excellent	ほぼ完全に治癒し、未治癒部分は見られない
	Good	部分的に厚さが不足し完全治癒ではないが、プローブでの触診にて安定している
	Poor	未治癒、不安定
半月板本体	Grade 0	断裂部の修復又はの再生、新たに形成された断裂なし
	Grade 1	部分的な断裂の修復又は再生
	Grade 2	断裂は修復され元の厚さを示す

② 関節軟骨の ICRS スコア（表 6）

表 6：関節軟骨 ICRS 分類

ICRS 等級	評価	解説
0	正常	
1	ほぼ正常	表面的な損傷。わずかなへこみ(A)や表面的な裂溝およびそのひび(B)   (A) (B)

2	異常	軟骨の深さの 50%未満まで損傷が達する 
3	極度な異常	軟骨の深さの 50%以上の欠損(A)、石灰化層に達する欠損(B)、軟骨下骨までは達しない軟骨の欠損(C)、および水泡(D) 
4	極度な異常	助軟骨下骨床(A)まで達する骨軟骨の負傷、損傷または海綿質(B)まで達するさらに深い欠損。 

2) 安全性に関する副次評価項目

- (1) 血液学的検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球））
- (2) 血液生化学的検査（総蛋白、アルブミン、BUN、クレアチニン、尿酸、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、AL-P、LDH、CRP、CK（CPK）、Na、K、Cl）
- (3) 尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血）

中間評価

最初の 5 例について、試験物の補填後 8 週間の観察が終わった時点で、被験者ごとに発生した有害事象とその内容（事象名、重症度、重篤度、転機、発現日、転機日、処置の有無、因果関係の有無）を基に安全性について効果安全性評価委員会にて中間評価を行い、試験継続の可否を判断する。6 例目以降の登録は、試験継続が可と判断された後に行う。

【別添 5】「欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：3 年間

予定症例数：35 例

うち、既に実績のある症例数：0 例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験の主要な目的は安全性の確認であるが、対象が患者であることから、有効性についてもある程度確認すべきと考えた。そこで目標被験者数設定においては、安全性と有効性の両面から検討した。

本試験では 35 例前後の被験者は集積可能であると考えている。そこで 20～35 例程度の被験者数でどの程度の有害事象発生を観測できるかを計算した。ある有害事象は 1 被験者に 1 回しか発現しないと想定し、有害事象発現者数は二項分布に従うと仮定する。この仮定のもと、当

該有害事象発現確率を 0.05、0.1、0.15 及び 0.2 とし、上記被験者数で試験を行ったとき、少なくとも 1 例で当該有害事象の発現を観測できる確率は表 9 のようになる。

表 9：有害事象発現観測確率

被験者数	有害事象発現確率			
	0.05	0.1	0.15	0.2
20 例	0.642	0.878	0.961	0.988
25 例	0.723	0.928	0.983	0.996
30 例	0.785	0.958	0.992	0.999
35 例	0.834	0.975	0.997	0.9996

一方、有効性の観点からは次のように考えた。本試験の有効性に関する主要評価変数である KOOS (pain) 指標に対して、手術前と術後 6 か月の変化量 (=手術後 6 か月 KOOS スコア－手術前 KOOS スコア) に関して仮説を設定する。本試験の対象となるような患者においては、手術を行わずにいた場合術後 KOOS スコアが上がることはない。したがって、有効性に関して帰無仮説を「手術前後の KOOS スコアの変化量は 0 以下である」、対立仮説を「手術前後の KOOS スコアの変化量は 0 より大きい」と設定する。本試験においてどの程度の KOOS スコアの改善が見込まれるかについては、ポリウレタンを用いた同様な先行試験を参考にした。この先行試験 (n=52) における手術前 KOOS スコアの平均及び標準偏差の推定値は 57.5 及び 22.2 であり、手術後 6 か月 KOOS スコアの平均及び標準偏差の推定値は 72.3 及び 18.7 であった。個々のデータは記載されていないが、KOOS スコア変化量の平均は 14.8 と推定される。一方、KOOS スコア変化量の標準偏差の推定値については個々のデータがないため計算できないが、手術前後のスコアの相関は正と考えられることから、変化量の分散は最大でも術前と術後の分散の和となると考えられる。このことから、KOOS スコアの変化量の標準偏差は最大でも 29.0 と推定される。しかしながらこれらの推定値は 52 例という少数例のデータから推定されたものであり、推定精度が十分高いとは考えられない。そこで本試験における KOOS スコア変化量の想定値に関しては、上坂²⁾を参考に、先行試験における KOOS スコア変化量の平均値及び標準偏差の片側信頼限界を用いて保守的に推定した。信頼係数 0.75 及び 0.8 の場合の当該推定値は表 10 のようになった。

表 10：平均及び標準偏差の片側信頼限界値

信頼係数	平均	標準偏差
0.75	12.1	31.3
0.8	11.4	31.8

本試験は検証的位置づけではないため、有意水準を片側 10%とし、一方検出力を 80%としたとき、上述の統計的仮説検定を行った際に必要な最小被験者数を、表 10 のそれぞれの信頼係数の平均及び標準偏差の推定値を用いた場合で計算した結果を表 11 に示す。

表 11：必要被験者数

信頼係数	被験者数
0.75	32 例
0.8	36 例

以上の安全性及び有効性の観点、ならびに被験者の集積可能性を考慮し、必要被験者数を 32 例とした。若干例の脱落を考慮し、本試験の目標登録被験者数を 35 例と設定した。阪大での一年間での半月板損傷の手術症例の内、欠損を伴うような症例は 10～12 例であることから、試験期間は 3 年と設定した。

【別添 6】「欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

「適格基準」でも述べたとおり、本臨床研究は、MRI 等の診断による仮登録と、関節鏡検査による本登録の二段階登録とし、試験治療はスクリーニング検査での関節鏡検査と一体で実施する。

仮登録

以下の手順に従い被験者を仮登録する。

1) 同意の取得

研究責任者又は研究分担者は、本臨床研究への参加候補となる患者本人（同意取得時に 15 歳以上 20 歳未満の患者の場合は、親権者などの代諾者と患者本人の両者）に対して、同意説明文書を提供し十分な説明を行った後、本臨床研究への参加の同意を文書で取得する。

2) 被験者名簿の作成

研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、研究参加に文書で同意を得た被験者に対して、被験者識別コードを付与し、「被験者名簿」に記載する。研究責任者は被験者名簿を保管する。

被験者識別コードは、プロジェクト承認番号を特定する 6 桁の英数字、被験者を特定する 3 桁の数字から構成される。後者の 3 桁は同意を取得した被験者に 001 番から順に番号を付与する。

3) スクリーニング検査の実施

研究責任者又は研究分担者は、研究参加に文書で同意を得た被験者に対して、「10. 観察・検査項目とスケジュール」に従ってスクリーニングを実施する。

4) 症例仮登録票の作成

研究責任者又は研究分担者は、患者背景及びスクリーニング結果に基づいて、「4. 1. 被験者仮登録時の適格基準」で規定する仮登録時の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し、「症例仮登録票」に必要事項をすべて記載する。

5) 症例仮登録票の送付

研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「症例仮登録票」を複写して診療録とともに保管し、データセンターに送付する。

6) 適格性の判定

データセンターは受領した「症例仮登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する。データセンターはこの記入済み「症例仮登録票」を保管する。

7) 被験者の仮登録

データセンターは、適格と判定した場合には、適格と判定された被験者に「登録番号」を付与し、登録番号を記載した「症例仮登録確認書」を研究責任者に送付する。この「症例仮登録確認書」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「仮登録」したものとする。不適格と判定した場合には、「仮登録における不適格連絡書」を研究責任者に送付する。研究責任者又は研究分担者は、受領した「症例登録確認書」に登録完了の旨が記載されてい

ることを確認する。研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「症例仮登録確認書」又は「仮登録における不適格連絡書」を保管し、「症例仮登録確認書」に記載された登録番号を被験者名簿に記載する。

本登録

仮登録された被験者を、以下の手順に従い本登録する。

1) 関節鏡検査の実施

研究責任者又は研究分担者は、仮登録された被験者に対して、「10. 観察・検査項目とスケジュール」に規定した関節鏡検査を実施する。

2) 症例本登録票の作成

研究責任者又は研究分担者は、患者背景及びスクリーニング結果に基づいて、「4. 適格基準」で規定する本登録時の選択基準のすべての項目を満たし、除外基準のいずれの項目にも該当しないことを確認し、「症例本登録票」に必要事項をすべて記載する。

3) 症例本登録票の送付

研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「症例本登録票」を複写して診療録とともに保管し、データセンターに送付する。

4) 適格性の判定

データセンターは受領した「症例本登録票」の記載内容に基づいて適格性を確認する。データセンターはこの記入済み「症例本登録票」を保管する。

5) 被験者の本登録

データセンターは、適格と判定した場合には、「症例本登録確認書」を研究責任者に送付する。この「症例本登録確認書」を送付した時点で、適格と判定した患者を被験者として「本登録」したものとする。不適格と判定した場合には、「本登録における不適格連絡書」を研究責任者に送付する。

6) 試験治療の開始

研究責任者又は研究分担者は、受領した「症例本登録確認書」に本登録完了の旨が記載されていることを確認し、引き続き試験治療を開始する。「本登録における不適格連絡書」を受領した場合は、標準治療を実施する。

研究責任者、研究分担者又は研究協力者は、「症例本登録確認書」又は「本登録における不適格連絡書」を保管し、「症例本登録確認書」に記載された登録番号を被験者名簿に記載する。

試験治療の方法

1) 半月板損傷に対する試験物の補填

試験物の補填は、大阪大学医学部附属病院手術室にて実施する。以下に手順を示す。

(1) 本登録前に関節鏡視下で、半月板の損傷形態を確認する。

(2) 本登録されたのを確認した後、試験物を半月板の欠損に合う形に形成する。

(3) 試験物を半月板欠損部に補填後、半月板を縫合する。

2) リハビリテーション

試験物の補填後、28 週までの間、以下の内容に沿って、リハビリテーションを実施する。リハビリテーションの内容は、被験者の状態に応じて、研究責任者又は研究分担者の判断で適宜修正する。

荷重：

完全免荷 術後-術後 2 週まで

部分荷重 術後 2 週-3 週まで 足底接地のみ

術後 3 週-4 週まで 体重の 1/3 荷重

術後 4 週-5 週まで 体重の 1/2 荷重

術後 5 週-6 週まで 体重の 2/3 荷重

全荷重 術後 6 週から

可動域訓練：術後 2 週間外固定の後に開始。

非荷重下での筋力訓練：等尺性運動・・・術翌日より

等張性運動・・・術後 2 週間より

登録被験者の研究参加期間

被験者の研究期間は、登録日から移植後第 28 週の検査終了日（中止の場合は中止時の試験終了日）までとする。

前観察期間：術前 14 日以内

治療期間：1 日

後観察期間：52 週

【別添 7】「欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名：欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法	
適応症：欠損を有する半月板損傷	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ （整形外科）・不要
資格	☒ （整形外科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	☒ （6）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として（0）例以上・ ☒ 不要 〔それに加え、助手又は術者として（0）例以上・不要〕
その他（上記以外の要件）	関節鏡下半月板縫合術・切除術について経験年数 4 年、かつ術者として 20 例かつ助手として 40 例の経験を要する。
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ （整形外科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：整形外科専門医が 2 名以上
他診療科の医師数 注 2)	要・ ☒ 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☒ （理学療法士）・不要
病床数	☒ （400 床以上）・不要
看護配置	☒ （7 対 1 看護以上）・不要
当直体制	☒ （当直医 1 名以上）・不要
緊急手術の実施体制	☒ ・不要
院内検査（24 時間実施体制）	☒ ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☒ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☒ ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：1 か月に 1 回以上開催していること。
医療安全管理委員会の設置	☒ ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）・ ☒ 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	半月板損傷の治療（半月板縫合術・切除術）として年間 10 症例以上の実績を有すること。 日本整形外科学会 整形外科専門医研修施設であること。

Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ 不要
その他（上記以外の要件）	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。

例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。